Aus der Augenklinik (Direktor: Prof. Dr. A. Brückner) und der
Physiologisch-Chemischen Anstalt (Dir.: Prof. Dr. K. Spiro)

Klinisches und Experimentelles zur Proteinkörpertherapie in der Augenheilkunde

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Universität Basel
vorgelegt von

Hanni Müller
aus Basel

Basel 1929
Druck von Benno Schwabe & Co., Basel

Aus der Augenklinik (Direktor: Prof. Dr. A. Brückner) und der
Physiologisch-Chemischen Anstalt (Dir.: Prof. Dr. K. Spiro)

Klinisches und Experimentelles zur Proteinkörpertherapie in der Augenheilkunde

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Universität Basel
vorgelegt von

Hanni Müller
aus Basel

Basel 1929
Druck von Benno Schwabe & Co., Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. A. Brückner.
Tag der Promotion: 28. Februar 1929.

Basel, den 12. November 1929.

Brückner
z. Z. Dekan.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderdruck aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift, 59. Jahrgang 1929, Nr. 45, Seite 1124.

9927

Klinisches.

Die Anwendung der unspezifischen Eiweißkörpertherapie hat sich bei gewissen Augenkrankheiten als erfolgreiche Behandlungsweise eingebürgert. Die ältesten Versuche in dieser Richtung machte *Deutschmann* (4; 1907) mit Hefeserum, das von Pferden stammte, denen Hefekulturen eingeimpft worden waren. Derselbe Autor berichtet über gute Erfolge mit Diphtherieserum bei Augenleiden nicht diphtherischer Natur. *Bockhoff* (2; 1911) bestätigt die guten Erfolge mit Hefeserum. *P. v. Szily* und *Sternberg* (22) haben 1913 mit Typhusvakzine verschiedene Augenkrankheiten geheilt und *Kreibich* (9; 1913) mit Gonokokkenvakzine Iritiden nicht gonorrhoischer Aetiologie mit Erfolg behandelt. Die Vakzinetherapie darf in diesem Zusammenhang deshalb angeführt werden, weil vielfach die Ansicht herrscht, daß sie in Wesen und Wirkung der unspezifischen Eiweißtherapie gleichkommt und weil auch sie den Beweis erbringt, daß die strenge Forderung der Spezifität für eine gute Heilwirkung von Seren und Vakzinen ihre Berechtigung zum Teil verloren hat.

Im Jahre 1916 wurde von *Müller* und *Thanner* (16) die parenterale Milchtherapie in die Augenheilkunde eingeführt. Praktisch hat sich die unspezifische Eiweißtherapie in der Ophthalmologie von diesem Zeitpunkt an durchgesetzt. Zunächst wurde die Milch bei allerlei Augenkrankheiten versucht. Mit zunehmender Erfahrung schieden sich die Krankheiten in solche, die auf Milch erfolgreich reagierten und andere, die sich refraktär verhielten. Die besten Erfolge wurden bei akut entzündlichen oder bei stärkeren Reizerscheinungen von chronischen Erkrankungen der Bindehaut, der Hornhaut und der Regenbogenhaut erzielt.

Diejenige Augenerkrankung, die auf Milch fast ausnahmslos günstig reagiert, ist die Gonoblennorrhoe. Eine große Anzahl Forscher haben ausgezeichnete Resultate der Milchtherapie bei Gonoblennorrhoe der Erwachsenen mitgeteilt. Ueber die Gonoblennorrhoe der Neugeborenen liegen in der Literatur dagegen nur spärliche und divergierende Angaben vor.

In der Augenheilanstalt Basel werden alle Fälle von Blennorrhoea gonorrhoica neonatorum bei ihrem Spitaleintritt mit Milch behandelt. Ich habe in Tabelle 1 alle derartigen Fälle, die in den letzten 5 Jahren (1924—1928) zur Behandlung kamen, nach ihrem Verlaufe zusammengestellt. Ferner erstreckt sich meine Zusammenstellung auf 28 Fälle von nicht gonorrhoischen Eiterungen. Früher wurden auch an der Basler Klinik, wie wohl auch sonst meistens, diese Fälle nicht mit Milch angegangen.

Unser Verfahren besteht darin, daß wir Kuhmilch in Erlenmeyer-Kölbchen kurz (1—2 Minuten) aufkochen lassen und nach erfolgter Abkühlung auf Körpertemperatur in einer Menge von 1—3 ccm langsam intraglutaeal injizieren.

Nach unsern Erfahrungen ist der Erfolg um so sicherer, je frühzeitiger man spritzt, wenn entzündliche Reizerscheinungen vorhanden sind; diese scheinen aber wesentlich zu sein, denn es sind Beobachtungen an Erwachsenen gemacht worden, nach denen bei sicher stattgehabter Gonokokkeninfizierung des Auges, eine sofort vorgenommene Milcheinspritzung nutzlos war. Die Entzündung kam trotzdem in schwerstem Maße zum Ausbruch. Der bereits entwickelte Entzündungsherd scheint also die Vorbedingung einer wirksamen Milchtherapie zu sein. In der Mehrzahl der Fälle ist mit einer heftigen Allgemeinreaktion als Ausdruck der Reaktionsfähigkeit des Organismus auch eine günstige Heilwirkung verbunden.

Unter den behandelten Gonoblennorrhoeen der Tabelle 1 fand sich eine Anzahl, bei denen eine einmalige Milcheinspritzung prompten Heilerfolg bewirkte. Neben der Milchbehandlung wurden nur ein- bis zweistündlich Syrgoleinträufelungen in ½% Lösung verabfolgt. Als Folge der Einspritzung trat nach 4—6 Stunden ein mehr oder weniger hoher Temperaturanstieg auf mit gleichzeitigem Einhergehen einer Zunahme der entzündlichen Erscheinungen, besonders einer Vermehrung der Sekretion; aber schon innerhalb 24 Stunden wich dieser Zustand einem fast völligen Versiegen der Sekretion und einer Abschwellung der Bindehaut, so daß vorher festgeklebte Augen wieder spontan geöffnet werden konnten.

Zwei Fälle (8, 12) sind dadurch bemerkenswert, daß eine einzige Milchinjektion in relativ kurzer Zeit eine klinisch und

bakteriologisch vollständige Heilung hervorbrachte, *ohne* die geringste Temperaturreaktion (rektal) aufzuweisen. Nach diesen Ausnahmefällen zu schließen, daß dem Temperaturanstieg bei der therapeutischen Wirkung gar keine Rolle zukomme, wäre aber nicht berechtigt.

Wenn innerhalb 24 Stunden keine Zeichen einer klinischen Besserung aufgetreten sind, so schickten wir meist am nächsten oder übernächsten Tage eine zweite Injektion nach, wenn auch diese nicht fruchtete, noch eine dritte Spritze. Mehr als drei Einspritzungen sind gewöhnlich nutzlos, bei deren Unwirksamkeit handelt es sich meist um einen für Milchbehandlung refraktären Fall. Derartige Fälle sind aber außerordentlich selten.

Eine Anzahl Gonoblennorrhoeen heilte allerdings auch auf wiederholte Milchinjektionen nicht ohne weiteres, sei es, daß der Abstrich von Gonokokken nicht frei wurde, sei es, daß nach anfänglich guter klinischer Besserung die Entzündung wieder mit erneuter Heftigkeit aufflammte. Wenn die Gonokokken bei klinisch gutem Verlauf lange auf der Bindehaut bleiben, so hilft man mit Touchieren mit Argentum nitricum (1%) nach, wodurch sie gewöhnlich rasch verschwinden. Bei Rezidiven werden Milchersatzpräparate benützt. Wenn seit der letzten Milcheinspritzung eine Frist von 8—10 Tagen verstrichen ist, so pflegten wir nämlich, um jedenfalls die Gefahr des anaphylaktischen Shoks zu vermeiden, andere unspezifische Eiweißkörper zu wählen. Bei uns sind neben der Milch vor allem Cibalbumin und Perprotasin (Vistosan) in Gebrauch. Nach unsern Erfahrungen ist allerdings die Milch am wirksamsten, wohl, weil sie unter allen Mitteln die heftigsten Allgemeinerscheinungen auslöst.

In allen beschriebenen Fällen von Gonoblennorrhoea neonatorum konnte man, wie gesagt, nach der Milchbehandlung eine augenfällige klinische Besserung beobachten. Diese Tatsache allein würde die Anwendung der Milch empfehlen. Bemerkenswert ist weiterhin, daß keine der teilweise sehr schweren oder schon ältern Bindehautaffektionen mit den gefürchteten Hornhautkomplikationen geendet hat. Zu Beginn der Behandlung schon vorhandene Hornhauttrübungen haben sich unter der Milchtherapie wieder aufgehellt.

Die Dauer der Behandlung wurde natürlich vom Verschwinden der Gonokokken aus dem Sekretabstrich abhängig gemacht; denn die „bakteriologische Heilungsdauer" nimmt meist längere Zeit in Anspruch als die klinische. Jene schwankt bei unsern Fällen zwischen 2 und 64 Tagen; die längsten Heilungstermine kamen meist bei Fällen vor, die bereits entlassen nach einem gewissen Intervall als Rezidive wieder ins Spital eintraten. Hier

Tabelle 1.

Uebersicht der mit Milch behandelten Fälle von Gonoblennorrhoea neonatorum in den Jahren 1924—1928.

Fall	Alter in Tagen	Dauer der Erkrankung vor der Milchbehandlung	Augenbefund		Therapie: Milch in ccm	Therapie: weitere Hilfsmittel	Temperaturanstieg nach der Milcheinspritzung	Einfluß auf den Kokkenbefund	Behandlungsdauer
1. ♂	10	1 Tag	r	Schwer	21. XI. 24: 3	Syrgol	38,0°	l stets — r seit d. 18.Tg.—	37 Tage
2. ♀	4	1 „	r	Leicht	26. XII. 24: 1½	„	35,9°	r seit d. 15.Tg.—	73 „
			l	Schwer	28. XII. 24: 3	5. II: 3 ccm } Visto- 7. II: 3 „ } san $AgNO_3$	36,0°	l a. 34.T. +++ l a. 57.T. + l seit d. 64.Tg.—	
3. ♂	9	3 Tage	l	Schwer	3. III. 25: 2 5. III. 25: 3	Syrgol		l am 11.Tag +	am 12.Tag Austritt geg. d. Rat d. Aerzte l: noch leichte Blennorrhoe
4. ♂	15	10 „	bds	Schwer	22. IV. 25: 2½ 23. IV. 25: 2½	„	38,0° 38,9°	bds am 3. Tag — r am 5. Tag +	13 Tage
	Wiedereintritt		r	Schwer	15. V: 2 ccm } Cib- 16. V: 2 „ } albu- $AgNO_3$ } min			l stets — r seit dem 12. (in toto 36.) Tag —	15 „
5. ♂	4	1 Tag	l	Schwer	25. V. 25: 2 27. V. 25: 2¾	Syrgol $AgNO_3$	36,8° 37,4°	r seit d. 11.Tg.—	44 „
			r	Leicht	28. V. 25: 3		37,4°	l am 23.Tag + l seit d. 43.Tg.—	
6. ♂	8	3 Tage	bds	Leicht	2. VII. 25: 2½ 4. VII. 25: 2	Syrgol	38,8° 37,8°	bds seit d. 11.Tg.—	15 „
7. ♀	12	3 „	bds	Schwer	7. VII. 25: 2½	„	39,0°	bds seit d. 2. Tg. —	8 „
8. ♂	4	1 Tag	r	Schwer	21. IX. 25: 1¾	„	36,5°	r seit d. 9. Tg. —	26 „
9. ♂	5	1 „	bds	Schwer	13. II. 26: 2 16. II. 26: 1½ 17. II. 26: 1½	„	38,5° 38,2° 37,9°	r seit d. 33.Tg.— l seit d. 38.Tg.—	43 „

						20. II: 2 ccm Cibal. $AgNO_3$ Protargol				
10. ♀	8	5 Tage	bds	Schwer	10. III. 26: $2\frac{1}{2}$ 11. III. 26: $2\frac{1}{2}$	Syrgol	38,9° 39,4°	bds seit d. 7.Tag —	20	„
11. ♀	7	5 „	bds	Schwer	2. IX. 26: 1	„ 7. IX: 2 ccm Cibal. $AgNO_3$	38,9°	bds am 11. Tag — r am 20. Tag + seit d. 23.Tg.—	31	„
12. ♀	6	2 „	l	Schwer	9. II. 27: 2	Syrgol	36,8°	l seit d. 6.Tag —	11	„
13. ♀	10	7 „	r l	Leicht Schwer	8. V. 27: $1\frac{1}{2}$	„	37,8°	bds seit d. 4.Tag —	9	„
14. ♂	14	10 „	bds r l	Schwer Leichte hauchige Trübung der Cornea Starke hauchg. Trübung der Cornea	3. V. 27: $1\frac{1}{2}$	„ Protargol	38,1°	bds seit d. 20.Tg.—	23	„
	Wiedereintritt		bds	Leicht		30. V: 2 ccm Cibal. 31. V: 2 ccm Cibal.		bds seit dem 17. (in toto 45.) Tg. —	19	„
15. ♂	10	1 Tag	bds	Schwer	1. VIII. 27: 2	Syrgol Zink	39,6°	bds seit d. 15.Tg.—	19	„
	Wiedereintritt		bds	Leicht				„ seit d. 1.Tag —	27	„
16. ♂	21	17 Tage	bds	Leicht	20. IX. 27: 2	„ „ $AgNO_3$	38,6°	r seit d. 9.Tag — l seit d. 20.Tg.—	24	„
17. ♂	10	1 Tag	bds	Schwer	6. VIII. 27: $1\frac{1}{2}$ 8. VIII. 27: 2	Syrgol Zink $AgNO_3$	38,3° 38,8°	bds am 9. Tag — l am 10. Tag + l seit d. 30.Tg.—	45	„
18. ♂	10	3 Tage	bds	Schwer	23. I. 28: $2\frac{1}{2}$ 24. II. 28: 2	Syrgol $AgNO_3$ Protargol	38,1° 37,8°	l seit d. 15.Tg.— r seit d. 29.Tg.—	39	„
19. ♂	4	2 „	r l	Schwer Leicht	12. V. 28: 1	Syrgol 16. V: 2 ccm Cibal. $AgNO_3$	37,5°	bds seit d. 40.Tg.—	50	„
20. ♂	28	18 „	bds	Schwer Cornea: matt	3. X. 28: $2\frac{1}{2}$ 9. X. 28: 2	Syrgol Protargol	38,3° 38,2°	bds seit d. 21.Tg.—	24	„
21. ♀	5	3 „	bds l	Schwer Cornea: trüb	19. X. 28: $1\frac{1}{2}$	2. XI: $1\frac{1}{2}$ ccm Cibalb. $AgNO_3$ Protargol	37,3°	bds seit d. 38.Tg.—	41	„

ist eine Neuinfektion nicht auszuschließen und der Mißerfolg darf nicht ohne weiteres der Milchtherapie zur Last gelegt werden. Die Krankheit wird erst als geheilt betrachtet, wenn bei normalem Lokalbefund auch der Abstrich an mehreren (mindestens 3) meist aufeinanderfolgenden Tagen negativ befunden wird.

Bei den 28 *nicht gonorrhoischen* Fällen der Neugeborenenblennorrhoe wurde die Milchbehandlung ausnahmslos mit Erfolg, auch bei klinisch schweren Fällen, angewendet. Fast immer war eine einzige Milchinjektion im Stande, prompte klinische Besserung herbeizuführen. Nur bei 5 Fällen waren zwei Spritzen erforderlich. Daneben wurden Silberpräparate verwendet. Eine günstige Beeinflussung auf den bakteriologischen Befund war nach der Milcheinspritzung durchwegs erkennbar. Bei allen Einschlußblennorrhoeen schwanden die Einschlüsse in kurzer Zeit aus dem Epithelabstrich.

Unsere Erfahrungen zusammenfassend, können wir also sagen, daß die parenterale Eiweißtherapie, insbesondere die Milchinjektion, auch bei Neugeboreneneiterungen der Bindehaut gonorrhoischer oder nicht gonorrhoischer Natur, fast durchweg von außerordentlich günstigem Erfolge gewesen ist. Dies prägt sich nicht nur in dem schnellen Verschwinden der Gonokokken aus, die sich oft noch, auch bei klinisch normalem oder fast normalem Befunde, lange auf der Bindehaut halten können, sondern in dem schnellen Verschwinden der akuten entzündlichen Erscheinungen. Diese sind aber bekanntlich die Hauptgefahr für das Eintreten von Hornhautkomplikationen und in dieser Hinsicht bedeutet die Milchtherapie auch bei der Blennorrhoe der Neugeborenen, gegenüber den älteren Behandlungsmethoden, die sich auf Reinigung, Spülungen und Anwendung von Silberpräparaten beschränken mußten, einen sehr erheblichen Fortschritt. Dieser allein rechtfertigt die Anwendung der neuen Behandlungsmethode auch bei Neugeborenen. Trotz der hohen Temperatursteigerung, mitunter fast bis 40°, sind die Einspritzungen durchwegs ohne Schädigung für den Gesamtorganismus vertragen worden. Wesentlich ist, daß man nicht zu kleine Dosen (mindestens 1,5 ccm) nimmt und sie dem Gesamtkräftezustand des Kindes anpaßt. Wichtig ist auch das Nachschicken einer zweiten Injektion nach kurzem Intervalle (1 höchstens 2 Tage), wenn, was nur selten der Fall ist, eine einzige Spritze nicht schon einen völligen Umschwung des Krankheitsverlaufes herbeigeführt hat.

Unsere günstigen Erfahrungen sind nach den Angaben der Literatur nicht die einzigen, obwohl auch gegenteilige Ansichten über die Milchtherapie bei Neugeborenen laut geworden sind.

Lindblad (12) hat die Milchtherapie bei 10 Erwachsenen, 19 Kindern im Alter von 1—4 Jahren und 82 Neugeborenen angewendet. Nach seinen Erfahrungen wirkt dies Heilverfahren bei ältern Individuen besser als bei Neugeborenen. Bei diesen scheint der Erfolg sogar zweifelhaft. *Erben* (5) hat bei 45 Fällen von Gonoblennorrhoea neonatorum 25 mit und 20 ohne Milchinjektionen behandelt. Dabei hat er nur bei Hornhautkomplikationen einen gewissen günstigen Einfluß der Milchtherapie beobachtet; die übrigen Fälle heilten nicht rascher und nicht besser als die nur lokal behandelten. Bei der Kleinheit des Materials und bei der weitreichenden Verschiedenheit der Erkrankungen will er aber kein abschließendes Urteil fällen. *Pillat* (18 a) stellt fest, daß bei Einschlußblennorrhoeen der Neugeborenen die Rötung und Schwellung der Lider und der Bindehaut, sowie die Sekretion nach 1—2 Milchinjektionen abnehmen. Einen direkten Einfluß auf die Einschlüsse konnte *Pillat* auch bei täglichen Epitheluntersuchungen nicht nachweisen. *Miloslawskaja* (15) hat unter 64 Fällen einen Fall von Gonoblennorrhoea neonatorum mit Milcheinspritzungen behandelt und dabei ein auffallend gutes Resultat erhalten.

Baun, Negresco et *Heresco* (1) haben drei Fälle von Gonoblennorrhoea neonatorum mit der Milch der stillenden Mutter behandelt und dabei vollen Erfolg erzielt. *Larson* (10) berichtet über den Erfolg der Milchtherapie bei 19 Fällen von Gonoblennorrhoe bei Neugeborenen. Neben der Milch kamen viertelstündlich Ausspülungen des Bindehautsackes mit Borsäurelösung, sowie Einträufelungen von kolloidalen Silbersalzlösungen in Anwendung. *Larson* beobachtete durchgehend schon nach der ersten Spritzung von 4 ccm eine augenfällige klinische Besserung, wiederholte aber die Einspritzungen mehrmals an aufeinanderfolgenden Tagen, wenn eine bedeutende Besserung nicht sichtbar wurde. In zwei Fällen trat Perforation von schon vorher bestehenden Hornhautdefekten ein. Bei zwei übrigen entstanden im Verlaufe oberflächliche Hornhautgeschwüre; sonst erfolgte durchwegs glatte Heilung ohne Nachteil. Auch schwere Fälle nicht gonorrhoischer Blennorrhoe heilten mit gutem Erfolg, namentlich Fälle mit Neigung zu Membranbildung auf der Conjunctiva palpebralis. *Rabinovic* (20) 1927 hat mit der Anwendung von Milch bei 41 Fällen von Gonoblennorrhoea neonatorum in 86% einen ausgezeichneten Erfolg erhalten. Er gebraucht bei Neugeborenen nur kleine Dosen von 0,75 ccm und hält das Fieber für den therapeutischen Erfolg nicht für notwendig.

Diese Zusammenstellung läßt erkennen, daß im großen und ganzen, namentlich bei ausreichender Dosierung, überwiegend ein günstiger Erfolg der parenteralen Milchtherapie auch bei Neugeboreneneiterung zu verzeichnen ist. Dieses Verfahren kann deshalb hier nicht warm genug empfohlen werden.

Theoretisches und Experimentelles.

Trotzdem die parenterale Eiweißtherapie namentlich in der Augenheilkunde jetzt sehr vielfach und wie wir sahen mit Erfolg geübt wird, besteht doch über das Wesen und die Art der Wirkung dieses Heilverfahrens noch keine befriedigende Klärung.

Die wichtigste der bisher hierfür aufgestellten Theorien ist diejenige von *Weichardt*. Ihm (25) ist es gelungen, Spaltprodukte, die im Organismus, sei es primär aus dem eingespritzten Eiweißkörper, sei es sekundär aus dem Körpereiweiß entstehen, teilweise zu isolieren und experimentell

zu verfolgen. Wenn er die gewonnenen Stoffe seinen Versuchstieren in verhältnismäßig großen Dosen injizierte, so riefen sie Temperaturerniedrigung, Atemlähmung und Sopor hervor; wenn er kleine Mengen gebrauchte, hatten sie eine allgemeine „Protoplasmaaktivierung" zur Folge. *Weichardt* konnte die Leistungssteigerung an der erhöhten Tätigkeit der verschiedensten Organsysteme messen. Die Leukozytose, die Zunahme der Oxydation und der Katalyse, die Mobilisation der Enzyme und der Antikörper, die vermehrte Lymphbildung sind Beispiele einer allgemeinen Zellanregung; die erhöhte Tätigkeit der Drüsen, der Muskelzellen solche der Leistungssteigerung einer besonderen Gewebsart. Die Aenderungen der Zellfunktionen hält *Weichardt* durchaus für Aenderungen nur quantitativer und nicht qualitativer Natur. Die omnizelluläre Protoplasmaaktivierung ist keine neue Art der Verteidigungsmöglichkeiten des Organismus, sie ist nur eine Häufung, ein maximales Aufgebot von Abwehrkräften. Diese Konzentrierungsfähigkeit der Schutzstoffe versagt in dem Augenblick, wo wir einen von der Krankheit völlig erschöpften und verbrauchten Organismus vor uns haben. Die Zellen, die vorher sensibilisiert wurden, reagieren bereitwilliger als die normalen, woraus sich die Unterschiede in der Reaktion bei normalen und kranken Individuen ergeben.

Die Weichardt'sche Theorie ist die einzige, unter die sich alle bei der unspezifischen Therapie beobachteten Erscheinungen unterbringen lassen. Viele Forscher auf diesem Gebiete begehen den Fehler, daß sie die ganze Wirkungsweise der unspezifischen Therapie von einem einzigen, hervorstechenden Symptom aus erklären wollen. Wenn *Saxl* (23) die Temperaturreaktion, *Larson* (11) die Bildung und Abstoßung der Antikörper, andere Forscher die Leukozytose oder die Entzündung als die alleinige Grundlage des Heilerfolges angesehen haben, so wurden sie eben durch andere Beobachter des Irrtums überwiesen, die zeigten, daß therapeutische Wirkungen ohne die genannten Prozesse eintreten können. Bald scheint die Zusammenarbeit vieler Zellsysteme den Heileffekt hervorgebracht zu haben, bald bleibt die erkennbare Reaktion auf den einzelnen Erkrankungsherd beschränkt. Die Begünstigung der einen oder anderen Abwehrmaßnahme hängt viel von der Art der Krankheit und ihrer Erreger, von der Lokalisation des Krankheitsherdes und von der individuellen Reaktionsweise des Individuums ab.

Die guten Erfolge der unspezifischen Eiweißtherapie in der Augenheilkunde gaben in besonderm Anregung, die speziellen Verhältnisse und Bedingungen am Auge, die der Eiweißtherapie ein so günstiges Wirkungsfeld bieten, zu studieren, und nach der Erklärung des Heilmechanismus zu suchen.

Es liegt nahe, anzunehmen, daß ein relativ kleiner Herd am Auge von sich aus nicht imstande ist, die sämtlichen Schutz- und Verteidigungsmittel des Organismus mobil zu machen, und daß die Rolle der Eiweißtherapie darin besteht, dem ungenügenden Reiz auf den Gesamtkörper verstärkend nachzuhelfen.

Pillat (18) einer der ersten, der die glänzende Heilwirkung der Milchtherapie bei Ophthalmoblennorrhoe beschrieben hat, hält für den Angriffspunkt der Eiweißtherapie die pathologisch veränderten Gewebe und Gefäße. Die Wirkung tritt in Gestalt von Hyperämie und Transsudation ins Gewebe und in den Bindehautsack auf. Die gesteigerte Sekretproduktion bedingt bei ausreichendem Abfluß eine mechanische

Wegschwemmung der pathologischen Keime, insbesondere der Gonokokken, die nach den Untersuchungen von *Lindner* (13) auf und zwischen den Epithelzellen der Konjunktiva wuchern, fernerhin eine Abstoßung der mit Keimen beladenen Epithelzellen, deren junger Nachwuchs widerstandsfähiger und lebenskräftiger ist und die Keime leichter schädige. Diese Ansicht wird durch Reagenzglasversuche von *Guist* (7), bestätigt: nach der Milchinjektion verändern die Bindehautepithelien des gesunden Auges die Gonokokken schneller als vorher. Hier würde es sich um den Beweis einer lokalen Protoplasmaaktivierung handeln. Die Hyperämie des Gefäßsystems besorgt fernerhin die Heranbringung frischer Säfte und den Abtransport der Giftstoffe. *Pillat* nimmt neben den Faktoren der Heilentzündung noch einen thermischen Faktor an; die Gonokokken sollen durch die erhöhte Körpertemperatur direkt geschädigt werden. Diesem Wärmefaktor schreibt *Pillat* die Ueberlegenheit der Milch über andere Eiweißprodukte zu, da die stärker pyrogen wirkende Milch die thermolabilen Gonokokken am ehesten tötet.

Brückner (3) gibt eine Erklärung für die ungleiche Wirkungsweise der Eiweißtherapie bei den verschiedenen Augenaffektionen. Bei akut entzündlichen Erscheinungen am äußeren Auge, Konjunktiva und Hornhaut, am inneren Auge nur bei Oberflächeniritiden, beobachtete er eine günstige Beeinflussung. Bei Affektionen der tiefen Irislagen, wie bei der Lues und Tuberkulose, und bei entzündlichen Herden des hinteren Bulbusabschnittes, besteht die Reaktion höchstens in einer vorübergehenden Besserung. Den Grund für das ungleiche Verhalten sieht *Brückner* im regeren Flüssigkeitswechsel der Vorderkammer. Bei den gonorrhoischen rheumatischen und posttraumatischen Iritiden entwickeln sich die Keime an der Vorderfläche der Iris. Sie können bei lebhaftem Saftstrom leicht erfaßt und weggespült werden, während die tiefsitzenden Keime und ihre Stoffwechselprodukte schlechter abtransportiert würden. Aehnliches gelte für den hinteren Bulbusabschnitt. *Brückner* kommt zu dem Schluß, daß eine lokale Zellaktivierung am Auge allein nicht zu einem dauernden Heilerfolge führt, sondern daß die Bedingungen für einen ausgiebigen Flüssigkeitswechsel vorhanden sein müssen.

Es gibt eine Anzahl Forscher, die das Wesen der Eiweißtherapie mehr in der Aenderung des Permeabilitätszustandes der Gefäße, als in der omnizellulären Beeinflussung erblicken.

Starkenstein (21) hat bei einer Reihe von unspezifischen Stoffen die Eigenschaft, Gefäßwände zu dichten, beobachtet. Er beobachtete die beschleunigte oder verzögerte Ausscheidung von intramuskulär injiziertem Fluorescin-Natrium in die Vorderkammer bei gleichzeitiger oder vorangehender Verabfolgung der zu prüfenden Substanzen im Vergleich zu Kontrolltieren. Er hat für Milch eine verminderte Durchlässigkeit der Gefäße gefunden. Interessant sind auch die Versuche *Starkenstein*'s, in denen er gleichzeitig mit unspezifischen Stoffen den Tieren Gifte einverleibt. Für die Kontrolltiere tödlich wirkende Dosen der Giftsubstanz — er verwandte Strychnin und Phenol — wurden von den vorbehandelten Tieren anstandslos vertragen. Die erhöhte Toleranz und Resistenz des vergifteten Tierkörpers gegen die Intoxikation liegt in der geringen Ausscheidung des Giftes in die Gewebe begründet; nicht etwa in einer mangelhaften Resorption des Giftes. Die mit Milch gespritzten Tiere waren gegen die Strychninvergiftung widerstandsfähiger als die Kontrolltiere, gegen die Phenolvergiftung aber unerwarteterweise anfälliger als die ohne Milch vorbehandelten Tiere. *Starkenstein* nimmt an,

daß das Phenol in den Lipoiden der Milch löslich ist und die Verteilung des Giftes daher schneller und wirksamer wird.

In der gleichen Richtung hat auch *Luithlen* (14) gearbeitet. Er untersuchte die Durchlässigkeit der Darmkapillaren bei Kaninchen nach intravenösen Injektionen von verschiedenen Stoffen. Sein Verfahren bestand darin, Ringerlösung in die Peritonealhöhle der Versuchstiere zu bringen, ihnen danach die zu untersuchenden Mittel intravenös zu verabreichen und zuletzt Natriumjodid oder Natriumferrocyanid intravenös nachzuschicken und die Schnelligkeit zu prüfen, mit der die gefärbten Stoffe durch die Darmkapillaren in der Flüssigkeit des Peritoneums erschienen. Er fand, daß Kolloide die Durchtrittsgeschwindigkeit herabsetzen, während Kristalloide die Durchlässigkeit bei den angeführten Versuchsbedingungen erhöhten.

Nach der Ansicht *Höbers* (8) ist mit jeder Zellaktivierung zugleich eine Permeabilitätsänderung verbunden. Eine Zellreizung führt neben dem Wechsel des Funktionszustandes auch eine kolloidchemische Veränderung der Zellgrenzschichten und damit einen Wechsel der Permeabilität herbei.

Tristaino (24) hat als feinen Indikator der ausscheidenden Tätigkeit der Gefäße den Eiweißgehalt des Vorderkammerwassers angesehen. Zur Bestimmung von kleinen Eiweißmengen bediente er sich einer Methode, die von *Mestrezat* und *Magitot* angegeben ist und auf der Fällung des Eiweißes mit dem Spiegler'schen Reagenz und Trichloressigsäure beruht, und in der Vergleichung der erhaltenen Eiweißtrübung mit Eiweißlösungen bekannter Konzentration. Als Versuchstiere wählte *Tristaino* Kaninchen von mittlerem Gewicht, denen er Milch in einer Menge von 2 ccm intramuskulär einspritzte. Die Gewinnung des Punktates nahm er nach wechselnden Zwischenzeiten vor. Der Autor konnte regelmäßig bei einmal gespritzten Tieren eine deutliche Vermehrung des Eiweißgehaltes feststellen. Bereits eine Stunde nach der Milchinjektion fand er leicht erhöhte Werte, die nach sieben Stunden ein Maximum erreichten, und nach 24 Stunden wieder normale Konzentrationen aufwiesen. Bei wiederholten Milcheinspritzungen fand er Werte, die noch etwas höher waren, als die vorherigen und erst nach 48—72 Stunden wieder zur Normalhöhe abgefallen waren. Der höchste absolute von *Tristaino* gefundene Wert beträgt 0,15 Gramm Eiweiß, was eine Eiweißvermehrung von ca. 200% ausmachen wird. Bei sämtlichen Versuchen traten bedeutende Temperatursteigerungen auf, denen der Untersucher als Ausdruck der Reaktionsfähigkeit des Organismus die größte Bedeutung beimißt.

Franceschetti und *Wieland* (6) haben die zur Bestimmung kleiner Eiweißmengen geläufigen Methoden kritisch überprüft und ihre Fehlerquellen und Genauigkeitsgrenzen eruiert. Das Verfahren von *Mestrezat* und *Magitot* stellt eine Modifikation des Wessely'schen Verfahrens dar. Nach *Franceschetti* und *Wieland* ist seine Genauigkeit bei Verwendung von Vergleichskonzentrationen bei der Abstufung von 0,1 zu 0,01 kaum größer als $\pm$ 0,01% Eiweiß. Die Autoren haben daher mittels der Nephelometrie eine Methode ausgebaut, die erlaubt, kleinere Eiweißmengen als bisher mit größerer Genauigkeit zu bestimmen.

Ich hatte die Aufgabe mittels der Nephelometrie, die Permeabilität der Gefäße unter der Einwirkung der parenteralen Milchinjektion zu studieren und meine Resultate mit denen *Tristainos* zu vergleichen.

In den nachfolgenden Tabellen 2 und 3 sind die Ergebnisse zusammengestellt.

Tabelle 2.

Versuchs-Nr.	Durchschnittsgewicht in g	Menge der Milch in ccm	Temp. vor der Injektion	Temp. vor der Punkt.	Intervall zwischen Injektion und Punktion	Eiweißgehalt d. Kammerwasser in %
1*)	1700	10	37,9°	40,0°	4 Stunden	0,0181
2*)	1700	10	37,9°	40,0°	4 „	0,0294
3	1800	5	37,5°	39,7°	4 „	0,0148
4	1800	5	37,5°	38,5°	4 „	0,0148
5	3700	2½	37,1°	37,5°	5 „	0,0412
6	3800	2½	37,0°	37,8°	6 „	0,0659
7	3700	4	37,9°	38,7°	6 „	0,0308
8	1800	4	37,0°	37,5°	6 „	0,0431
9	1800	4	37,2°	38,8°	6 „	0,0409
10	1800	4	37,1°	38,8°	6 „	0,0213
11*)	3700	1	37,2°	37,2°	7 „	0,0212
12*)	3700	1	37,2°	37,2°	7 „	0,0246
13	3700	2½	37,2°	37,2°	7 „	0,0364
14	4500	5	37,9°	39,5°	8 „	0,0383

*) Beide Augen desselben Tieres. Σ aller Augen: 0,440:14 = 0,031%
(Durchschnitt. Mittlerer Fehler: $\pm$ 0,00375).

Tabelle 3.

Versuchs-Nr.	Durchschnittsgewicht in g	Menge der Milch in ccm 1. Inj.	2. Inj.	Temperatur vor der 1. Injektion	2. Injektion	Punktion	Intervall zwischen Punkt. u. 2. Injekt.	Eiweißgehalt d. Kammerwassers in %
1*)	1700	8	8	38,2°	38,2°	39,5°	4 Std.	0,0175
2*)	1700	8	8	38,2°	38,2°	39,5°	4 „	0,0175
3	1800	5	5	37,5°	37,5°	39,7°	4 „	0,0147
4	1800	5	5	37,5°	37,5°	38,5°	4 „	0,0268
5	3700	2½	4	37,1°	37,4°	38,3°	6 „	0,0435
6	3800	2½	4	37,0°	38,5°	38,0°	6 „	0,0252
7	3700	2½	4	37,2°	37,0°	39,8°	6 „	0,0339
8	3800	4	5	37,3°	37,3°	39,2°	6 „	0,0325
9	3700	4	5	37,9°	37,9°	38,4°	6 „	0,0311
10	1800	4	4	37,5°	37,9°	38,2°	6 „	0,0459

*) Beide Augen desselben Tieres. Σ aller Augen: 0,288:10 = 0,028%
(Durchschnitt. Mittlerer Fehler: $\pm$ 0,00337.)

Mein Tiermaterial setzte sich aus jüngeren kleineren und ausgewachsenen älteren Kaninchen zusammen. Bei der ersten Versuchsreihe (Tabelle 2) machte ich eine einmalige intramuskuläre Einspritzung von Milch. Was die Dosierung betrifft, so suchte ich innerhalb einer ansehnlichen Variationsbreite (1—10 ccm) eine

optimale Menge zu finden. Bis zur Punktion des Kammerwassers, die ich in Kokainanästhesie vornahm, wurden wechselnde Zwischenzeiten abgewartet. Bei der zweiten Versuchsreihe (Tabelle 3) habe ich innerhalb 24 Stunden zwei Milchinjektionen gegeben und nach der zweiten Injektion nach verschieden langen Zeitintervallen punktiert. Die Temperatur wurde jeweils vor den Einspritzungen und vor den Punktionen rektal gemessen.

Die Versuche zeigen, daß die Temperatur proportional mit den angewandten Milchmengen ansteigt, fernerhin daß die Temperatur nach der zweiten Einspritzung immer etwas höher ist als die nach der ersten. Es besteht aber keine Proportionalität zwischen der gespritzten Milchmenge und dem gefundenen Eiweißgehalt des Kammerwassers; *dieser wurde in keinem Falle erhöht befunden.* Ich erhielt bei der Versuchsreihe der einmal gespritzten Tiere einen Eiweißgehalt von durchschnittlich 0,031%, bei der zweiten Serie der wiederholt gespritzten Versuchstiere einen Wert von durchschnittlich 0,028%. Nach den zahlreichen Untersuchungen von *Franceschetti* und *Wieland* beträgt der Normalwert im Durchschnitt 0,05%; während *H. K. Müller* und *Pflimlin* (17) bei der großen Versuchszahl von 92 Augenpaaren einen Durchschnittsgehalt von 0,044% Eiweiß gefunden haben. Die gleichen Autoren haben als physiologische Schwankungen Werte in den Grenzen von 0,014% bis 0,083% Eiweiß angegeben. Diese Differenzen führen sie auf die Verschiedenheit von Rasse, Alter und individuellen Faktoren der Versuchstiere zurück. Meine eigenen Versuchsresultate mit den Grenzwerten von 0,014% und 0,065% fallen also durchaus in den Bereich der physiologischen Variationsbreite.[1])

Mit Sicherheit kann von meinen Resultaten ausgesagt werden, daß sie *die Befunde von Tristaino nicht bestätigen und daß intramuskuläre Milchinjektionen bei normalen Kaninchen keine Vermehrung des Eiweißgehaltes im Kammerwasser nach sich ziehen.*

Immerhin ist auffällig, daß meine Prozentzahlen im ganzen niedriger sind, als die der zitierten Autoren, wenn sie auch im physiologischen Grenzgebiet liegen. Im allgemeinen sind bei Benützung hoher Milchdosen und bei wiederholten Milcheinverleibungen kleinere Werte herausgekommen. Es läßt sich vielleicht daran die Vermutung knüpfen, daß es sich infolge der Milcheinwirkung um eine leichte Verminderung der Gefäßdurch-

[1]) Da die Differenz der Mittelwerte zwischen den beiden Versuchsreihen kleiner ist als die Differenz der mittleren Fehler, so kann variationsstatistisch kein Unterschied zwischen den beiden Versuchsserien herausgelesen werden.

lässigkeit handeln könnte. Die Ergebnisse würden in diesem Falle mit denen von *Starkenstein* und *Luithlen* übereinstimmen, die auf anderem Wege eine größere Dichtigkeit der Gefäße nach parenteraler Eiweißzufuhr beobachtet haben.

Es fragt sich dann nur, wie man die experimentellen Erfahrungen mit den empirisch und klinisch gemachten in Einklang bringen soll. Klinisch beobachtet man eine ausgesprochene diphasische Reaktion. Auf Milchinjektion wird eine Augenentzündung zunächst verstärkt, Exsudation, Schwellung, Rötung und Schmerzhaftigkeit nehmen vorübergehend zu. Diese Vorgänge entsprechen offenbar einer erhöhten Durchlässigkeit der Gefäße. Die positive Phase der Reaktion mit verringerter Exsudation, Schmerzlinderung und dem Bestreben der Wiederherstellung des normalen Gewebszustandes geht offensichtlich mit einer verminderten Durchlässigkeit der Gefäße einher.

Im Experiment ist die kurze negative Phase der erhöhten Gefäßpermeabilität nicht nachweisbar, wahrscheinlich, weil sie am gesunden Auge überhaupt nicht oder nur sehr flüchtig auftritt, so daß ihre Auswirkung bei den von mir benützten Intervallen nicht erfaßt werden konnte. Wahrscheinlicher aber ist es, daß entzündlich veränderte Zellen, den auf sie einwirkenden Reizen andere Bedingungen als die normalen Zellen bieten.

Neben den Veränderungen der Permeabilität der Gefäße sind aber die Vorgänge der zellulären Anregung am Heilprozeß noch ebenso stark beteiligt. Diese beiden Mechanismen spielen fein und zweckmäßig ineinander. Die Aktivierung der Zellen liefert ein Höchstmaß von abwehrkräftigen Zellprodukten, die teils den Gesamtzellsystemen des Organismus, teils den Zellen des lokalen Entzündungsherdes entstammen. Das wechselvolle Spiel der beschleunigten und verzögerten Permeation durch die Gefäßwände, ermöglicht einesteils den Zustrom und die Anreicherung der Schutzmittel auf dem Kampfplatz und die Verdünnung der Giftstoffe durch ausgiebigen Abtransport, andernteils eine verringerte Empfänglichkeit der Zellen für die Intoxikation.

Literaturverzeichnis.

1. *Baun, Negresco* et *Heresco:* La prothéinothérapie dans l'eczema et dans l'ophthalmie gonococcique, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Bucarest, 6, 7, 1924, Ref. Zbl. f. ges. Ophth., 13, 249. — 2. *Bockhoff:* Experimentelle Untersuchungen über das Deutschmann'sche Serum, Zeitschr. f. Immunitätsforschung, 9, 1, 1911. — 3. *Brückner:* Die Proteinkörpertherapie in der Augenheilkunde, Fortschr. d. Therap., 1, 576, 1925. — 4. *Deutschmann:* Mein Heilserum. Experimentelle klinische fremde und eigene Erfahrungen, Beiträge z. Augenheilk., 7, 487, 1908. — 5. *Erben:* Der Einfluß der Milchinjektionen bei Bindehautgonorrhoe der Neugeborenen, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 69, 471, 1922. — 6. *Franceschetti* und *Wieland:* Quantitative Bestimmung des Eiweiß-

gehaltes der intraokularen Flüssigkeiten mit dem Nephelometer. Archiv f. Augenheilk. 99, 678, 1928. — 7. *Guist:* Diskussion zum Vortrage Pillat über die Wirkungsweise parenteraler Milchinjektionen bei Gonokokkenblennorrhoe des menschlichen Auges. Ophthalm. Gesellsch. in Wien. 19. 1. 1920. Ref. klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 64, 552, 1920. — 8. *Höber* und *Mond:* Physikalische Chemie der Blutkörperchensedimentierung. Klin. Wochenschr. 1, 2412, 1922. — 9. *Kreibich:* Iritis und Arthigon. Wien. Klin. Wochenschr. 49, 2024, 1913. — 10. *Larson:* Zur Behandlung der Conjunctivitis gonorrhoica. Svenska läkartidningen, 21, 97, 1924. Ref. Zbl. f. ges. Ophthalm. 12, 451. — 11. *Larson:* Principles of foreign protein therapy. Minn. med. Bd. 2, S. 332, 1919. Ref. Petersen (19). — 12. *Lindblad:* Behandlung der Augenblennorrhoe mit Milchinjektionen. Svenska lätartidningen 17, 993, 1920. Ref. Zbl. f. ges. Ophth. 4, 430. — 13. *Lindner:* Ueber die Topographie der parasitären Bindehautkeime. Graefes Archiv f. Ophth. 105, 726, 1921. — 14. *Luithlen:* Ueber die Einwirkung parenteral eingeführter Kolloide und wiederholter Aderlässe auf die Durchlässigkeit der Gefäße. Med. Klinik 1913, 1713. — 15. *Miloslawskaja:* Weitere Beobachtungen über die Proteintherapie bei Augenkrankheiten. Verhandlungen des 1. Aerztekongresses des Wolgagebietes in Kasan. Ref. Zbl. f. ges. Ophth. 13, 249. — 16. *Müller* und *Thanner:* Heilung der Iritis und anderer Erkrankungen durch parenterale Eiweißinjektionen. Med. Klinik. 1916, 1120. — 17. *H. K. Müller* und *Pflimlin:* Der Einfluß des Halssympathikus auf den Eiweißgehalt des Kammerwassers. Arch. f. Augenheilk. Bd. 100/101, 1929. — 18 a. *Pillat:* Der Einfluß parenteraler Milchinjektionen auf bakterielle Bindehautentzündung mitAusnahme der Gonoblennorrhoe. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 70, 439, 1923. — 18 b. Ders. Ueber die Wirkung parenteraler Milchinjektionen bei Gonoblennorrhoe des menschlichen Auges. Zeitschr. f. Augenheilk. 45, 269, 1921 und Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 64, 549, 1920. — 18 c. Ders. Ueber die Ursachen für Erfolg und Mißerfolg der parenteralen Milchinjektionen bei Gonoblennorrhoe. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 70, 289, 1923. — 19. *Petersen:* Proteinkörpertherapie und unspezifische Leistungssteigerung. Berlin 1923. — 20. *Rabinovic:* Proteinkörpertherapie bei Gonoblennorrhoe. Arch. oftalmologii (russisch) 2, 630, 1927. Ref. Zbl. f. ges. Ophth. 18, 634. — 21. *Starkenstein:* Proteinkörpertherapie und Entzündungshemmung. Münch. med. Wochenschr. 1919, 205. — 22. *v. Szily* und *Sternberg:* Bakteriotherapie und Chemotherapie in der Augenheilkunde. Klin. Mtsbl. f. Augenheilk. 60, 219, 1918. — 23. *Saxl-Bruck-Kiralihyda:* Ueber die Einwirkung pyrogenetischer Substanzen auf das Fieber besonders bei Typhus abdominalis. Münch. med. Wochenschr. 1916, 571. — 24. *Tristaino:* L'indice di refrazione e tasso albuminoideo dell'umore acqueo ed il tono oculare in animali sottoposti ad iniezioni di latte, electrargolo e siero normale di cavallo. Boll. d'oculist. 2, 173, 1923. — 25. *Weichardt:* Ueber Proteinkörpertherapie. Münch. med. Wochenschr. 1918, 581. — 25 a. Ders. Ueber unspezifische Leistungssteigerungen (Protoplasmaaktivierung), Münch. med. Wochenschr. 1920, 91. — 25 b. Ders. Ueber die Aktivierung von Zellfunktionen durch leistungssteigernde Maßnahmen. Dtsche. med. Wochenschr. 1921, 885. — 25 c. Ders. Ueber die Aktivierung durch unspezifische Therapie. Münch. med. Wochenschr. 1921, 365. — 25 d. Ders. Ueber unspezifische Leistungssteigerung. Münch. med. Wochenschr. 1921, 39. — 25 e. Ders. Ueber Proteintherapie. Münch. med. Wochenschr. Bd. 69, 1922, 107. — 25 f. Ders. Die Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie. Ergebn. d. Hyg. Bakteriolog. Immunitätsf. u. exp. Therap. 5, 275, 1922. — 25 g. Ders. Die Aktivierung der Körperzellen und der Infektionserreger. Klin. Wochenschr. 1922, 1725.